

Paris 1971

FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS-HOTEL-DIEU

ANNÉE 1971

THÈSE

No

85

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe ROGER

Né le 23 Mars 1940, à Sézanne (51)

Présentée et soutenue publiquement le

197

**A PROPOS DE DEUX
ICTERES CHOLOSTATIQUES
D'ORIGINE HORMONALE**

Président : A. CORNET, Professeur

PARIS — 1971

FACULTÉ DE MÉDECINE BROUSSAIS-HOTEL-DIEU

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe ROGER

Né le 23 Mars 1940, à Sézanne (51)

Présentée et soutenue publiquement le

197

**A PROPOS DE DEUX
ICTERES CHOLOSTATIQUES
D'ORIGINE HORMONALE**

Président : A. CORNET, Professeur

PARIS — 1971

PARCOURS DE MÉDECINE MODERNE

THÈSE

1871

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

DE

Philippe BOUVER

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Présentée

1871

pour le grade de Docteur en Médecine

A PROPOS DE DEUX
ICHTHES CHOLÉSTATIQUES
D'ORIGINE HÉRÉDITAIRE



Imprimé chez A. GUTHRIE, Libraire

PARIS - 1871

A MES PARENTS

A MA FEMME

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Professeur A. CORNET
Chef de Service de Gastro-entérologie
à l'Hôpital Laënnec
Professeur de Pathologie Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris

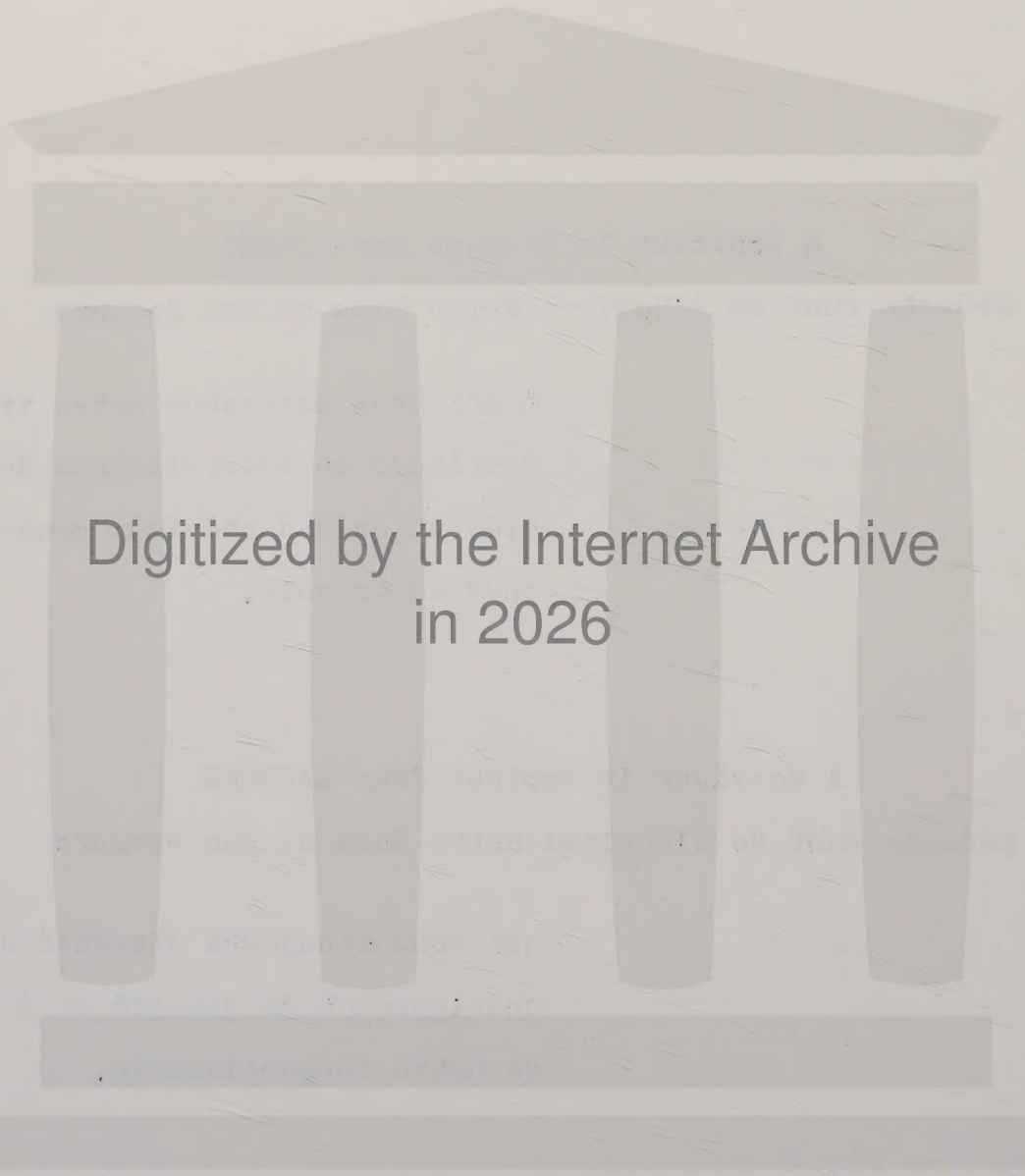
Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse
Sentiments respectueux.

A Monsieur le Docteur Marc DURET
Médecin chef de l'Hopital Notre Dame du Bon Secours

à qui nous adressons notre vive
gratitude en remerciements de son
aide et de ses précieux conseils
pour ce travail.

A Monsieur le Docteur Jean LACORNE
Médecin chef de l'Hopital Notre Dame du Bon Secours

qui nous a toujours dispensé un
enseignement de qualité et à qui
va notre reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556020_0008

I N T R O D U C T I O N

Les travaux de Pincus publiés en 1956 avaient suscité en France, surtout parmi les femmes et le grand public, un certain engouement pour les problèmes de la contraception.

C'est en 1961 que la première pilule fit son apparition en France; elle ne fut pas commercialisée en tant que contraceptif mais destinée au traitement de l'endométriose, des ménorragies et des douleurs pulviennes. Ce médicament fut rapidement abandonné du fait de sa mauvaise tolérance et ne connut donc qu'un succès limité en tant que contraceptif.

Alors que dans le monde de nombreux anovulatoires étaient lancés dans le commerce, c'est seulement à partir de 1965 que l'on vit apparaître dans la pharmacopée française les premiers produits contraceptifs présentés comme tels et encore leur présentation ne faisait état que du blocage de l'ovulation et non de leur action

contraceptive. Dès lors, la contraception hormonale connut un vif succès et la courbe de consommation française s'accrut aussi régulièrement que celle des pays étrangers. On estimait en effet en France, fin 1967, que 300.000 femmes en prenaient quotidiennement alors qu'il y en avait 700.000 en Angleterre et plus de 6 millions aux U.S.A.

Avec l'avènement de la pilule commençait l'ère d'une pathologie nouvelle qui fit couler beaucoup d'encre et continue toujours à faire parler d'elle. En effet, si le blocage de l'ovulation était satisfaisant, donc le but atteint, les médecins restaient anxieux quant à d'éventuels effets néfastes, non désirés, et qu'il était difficile de prévoir à long terme avec cette médication.

Aussi, au fur et à mesure de son utilisation et avec quelques années de recul, de nombreuses publications firent état d'accidents dont certains particulièrement graves.

Maintenant, sans connaître parfaitement le mécanisme physiopathologique de tous ces accidents, on a pu codifier un peu tous les risques qu'encourent les

utilisatrices des contraceptifs oraux. On n'a peut-être pas assez insisté sur les perturbations hépatiques engendrées par la pilule, et nous allons nous pencher plus particulièrement sur le problème des hépatites cholestatiques dues aux anovulatoires, qui malgré leur grande rareté, présentent un intérêt certain que nous développerons par la suite.

Tout d'abord rappelons brièvement qu'il existe deux méthodes de contraception orale actuellement couramment utilisées; l'une associant un oestrogène et un progestatif à doses variables administrés quotidiennement du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle; l'autre moins utilisée dite "séquentielle" où l'inhibition est réalisée par un oestrogène seul du 5^{ème} au 25^{ème} jour du cycle auquel est ajouté un progestatif du 16^{ème} au 25^{ème} jour.

Ce sont les dérivés de la 19 Nortestostérone et ceux de la 17 Hydroxyprogestérone qui entrent habituellement dans la composition des contraceptifs. Les oestrogènes associés aux progestatifs sont représentés par l'éthinyl oestradiol et son dérivé méthylé le mestranol.

Les ictères secondaires à l'administration d'anabolisants protéiques dérivés des androgènes sont actuellement bien connus et représentent les premiers exemples d'une cholostase intra-hépatique d'origine hormonale. Comme certains dérivés de la testostérone font partie de la composition des contraceptifs hormonaux, on pouvait donc s'attendre à ce que ceux-ci aient éventuellement une action toxique sur le foie. En fait il en est bien ainsi, quoique l'étiologie soit semble-t-il toute différente comme nous le verrons par la suite, et depuis une dizaine d'années dans le monde et plus récemment en France on a décrit des cas d'hépatites cholostatiques après administration de contraceptifs oraux.

Malgré leur grande rareté, l'emploi plus précoce et plus large de la pilule dans les pays scandinaves et anglo-saxons, explique l'abondance des publications qui, dès 1964 leur ont été consacrées. En France quelques cas ont pu être observés et pour notre part, nous avons eu l'occasion d'en rencontrer deux dans notre service, que nous allons tenter de développer maintenant.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

L'histoire de notre première malade, madame PRE ... Nicole, 23 ans, sans profession, débute quinze jours avant son hospitalisation par un malaise général avec tachycardie à 180; rapidement suivie par des céphalées occipitales et un prurit. Une anorexie s'installe alors avec des nausées et des vomissements, ainsi qu'une diarrhée faite de selles décolorées. Il n'y a ni fièvre ni arthralgie, mais une éruption de type urticarien fait suite au prurit du début. Enfin s'installe quelques jours plus tard un ictère cutanéomuqueux qui décide la malade à consulter son médecin traitant. Les transaminases sont demandées et s'avèrent être à la limite de la normale (SGOT = 32 U SGPT = 140 U). Le médecin traitant qui pensait à une hépatite virale, devant ce résultat biologique discordant fait hospitaliser madame PRE ... afin de compléter les examens. Elle entre dans le service le 6 Novembre 1968.

Dans les antécédents on note des troubles digestifs ayant motivé, il y a quelques années, des

radiographies digestives qui n'ont rien montré d'anormal.

Mais surtout notre attention est attirée par le fait que la malade utilise, depuis deux cycles, un contraceptif renfermant du lynestrenol 2,5 mg et du mestranol 0,075 mg.

On ne retrouve aucune notion d'ictère ou de prurit notamment lors de sa seule grossesse qui s'est parfaitement bien passée, la malade ayant mis au monde sans difficulté, il y a deux ans, un enfant normal né à terme.

Les antécédents héréditaires et collatéraux n'apportent aucun renseignement particulier; madame PRE ... ne peut nous donner aucune précision sur les grossesses de sa mère.

A l'examen clinique l'ictère franc généralisé au niveau de la peau et des muqueuses semble bien supporté chez cette malade qui par ailleurs conserve un bon état général. La palpation abdominale révèle une hépatomégalie discrète, à peine sensible mais indéniable; on accroche très bien le bord antérieur du foie notamment

à l'inspiration profonde et celui-ci est de consistance normale. La rate n'est pas perçue. Les urines sont foncées (bière brune) et mousseuses avec présence de sels et pigments biliaires. Les selles sont décolorées.

Les examens complémentaires :

montrent une numération formule sanguine normale.
une vitesse de sédimentation accélérée : 44 mm à la première heure.

L'exploration fonctionnelle hépatique donne les résultats suivants :

Bilirubine totale : 151 mg o/oo avec 119 mg
de bilirubine conjuguée.

Taux de prothrombine : 85 %

Réactions de floculation :

Thymol Test de Mac Lagan : 1° V

Réaction de Gros > 2 cc

Kunkel Phénol : 57°

Transaminases : SGOT = 36 UW SGPT = 40 UW

Phosphatases alcalines : 5,28 UB

Cholestérol total : 2,66 g o/oo avec cholesté-

rol estérifié à 1,36 g o/oo

Rapport $\frac{E}{T}$ = 0,51

Le test à la BSP montre une pente P₂ horizontale de cholostase.

Un cliché de l'abdomen sans préparation centré sur la région vésiculaire ne montre pas de lithiase visible radiologiquement.

Evolution :

Les jours suivants la biologie ne varie pas excepté les phosphatases alcalines qui montent à 9,8 UB puis à 11,2 UB quelques jours plus tard.

Le 20 Novembre 1968, il y a maintenant plus de trois semaines que la malade présente cet ictère, elle est mise aux corticoïdes à raison de 40 mg de Δ cortisone par jour et progressivement le déjaunissement se fait; les urines deviennent moins foncées, les selles se recolorent.

Le 28 Novembre 1968 : la bilirubine totale est à 62 mg o/oo, les phosphatases alcalines à 6,2 UB.

Le 3 Décembre 1968 on diminue progressivement la corticothérapie, les phosphatases alcalines redeviennent normales. L'ictère a complètement disparu à la fin du mois de Décembre. Un test à la BSP pratiqué le 31 Décembre 1968 est normal. La malade part en maison de repos. Un mois plus tard un bilan hépatique complet avec BSP s'avère tout à fait normal.

Notre deuxième observation est celle de madame CAI ... Monique, 20 ans, cableuse de son métier, adressée le 20 Octobre 1969 par son médecin traitant, pour un ictère franc généralisé qui évolue depuis bientôt six semaines.

L'histoire de la maladie débute brutalement le 2 Septembre 1969 par un prurit intense, généralisé accompagné d'un subictère conjonctival, sans fièvre ni

céphalée. On ne note pas d'anorexie, pas de vomissement, pas de constipation, pas d'arthralgies. Les examens complémentaires entrepris par son médecin traitant montrent une numération formule sanguine normale, la présence de sels et pigments biliaires dans les urines, des transaminases (SGPT) à 270 unités Karmen.

Un ictère franc généralisé de la peau et des muqueuses apparaît progressivement dans les jours suivants atteignant son maximum d'intensité quinze jours après l'apparition du prurit. Les transaminases (SGPT) faites régulièrement restent peu élevées : 120 U le 18 Septembre 1969, 120 U le 2 Octobre 1969, 90 U le 17 Octobre 1969.

Devant cet ictère persistant, dont le début remonte à plus d'un mois, un certain degré d'anorexie qui apparaît, des nausées de plus en plus fréquentes, la malade est hospitalisée dans notre service où elle entre le 20 Octobre 1969.

Les Antécédents :

La malade a fait un rhumatisme articulaire

aigü à l'âge de 13 ans, sans localisation cardiaque. Il n'existe pas d'antécédents chirurgicaux. Elle a eu deux enfants, les grossesses se sont bien passées; l'accouchement du premier enfant a été difficile et a nécessité la pose de forceps.

Madame CAI ... emploie depuis douze mois régulièrement des pilules contenant du Lynestrenol 2,5 mg et du Mestranol 0,075 mg.

Rien de spécial à signaler dans les antécédents familiaux. La mère de madame CAI ... a eu des grossesses normales et notamment ne se souvient pas d'avoir eu du prurit et à plus forte raison d'ictère.

L'examen clinique, outre la couleur jaune franc des téguments et des muqueuses, montre des lésions de grattage très importante, témoins d'un prurit intense. Il existe une discrète hépatomégalie non douloureuse, dépassant à peine le rebord costal. On ne note pas de splénomégalie. Les urines sont brunes foncées, mousseuses, avec présence de sels et pigments biliaires; les selles sont décolorées.

Les examens complémentaires :

La numération formule sanguine est normale.

La vitesse de sédimentation accélérée à 60 mm à la première heure.

L'exploration fonctionnelle hépatique donne les résultats suivants :

Cholestérol total : 2,40 g o/oo

Bilirubine totale : 252 mg o/co dont 169 mg
de bilirubine conjuguée

Taux de prothrombine : 67 %

Les Transaminases : SGOT = 30 UW SGPT = 25 UW

Les Phosphatases alcalines : 11,5 UB

Les Tests de flocculation sont normaux

Le Test à la BSP montre une pente P₂ horizontale de cholostase.

Les épreuves de traversée hépatique sont normales.

Les lipides sanguins sont à 13,20 g c/oo

Un cliché de l'abdomen sans préparation ne montre pas de lithiase biliaire radiologiquement visible.

Une laparoscopie est demandée, mais malgré trois

tentatives, il est impossible d'obtenir un pneumopéritoine satisfaisant. Dans ces conditions on préfère renoncer à l'examen.

Evolution :

Quatre jours après son entrée, la malade est mise à la Δ cortisone : 30 mg par jour. Elle commence à déjàunir vers la fin du mois d'Octobre.

Le 6 Novembre la bilirubine totale est à 144 mg o/oo. Des tubages duodénaux répétés vont ramener à chaque fois 100 à 200 cc de bile.

Un bilan hépatique fait le 10 Novembre montre les résultats suivants :

Cholestérol total : 2,65 g o/oo

Bilirubine totale : 57 mg o/oo

Taux de Prothrombine : 91 %

SGOT = 36 UW

SGPT = 65 UW

Phosphatases alcalines : 6,5 UB

Tests de floculation normaux

Finalement la malade sort déjaunie le 20 Novembre avec des tests fonctionnels hépatiques normaux. Une BSP pratiquée un mois après sa sortie sera normale.

DISCUSSION DIAGNOSTIQUE

En résumé, dans nos deux observations il s'agissait de deux jeunes femmes prenant la pilule, l'une depuis deux mois, l'autre depuis un an, qui ont présenté sans phase pré-ictérique nette, un ictère de type cholestatique ayant regressé en six semaines sous corticothérapie et après arrêt de l'anovulatoire.

On conçoit aisément que de tels tableaux cliniques et biologiques ont pu poser des problèmes diagnostiques délicats. Il était difficile de distinguer l'ictère cholestatique d'origine médicamenteuse, de l'hépatite virale dans sa forme cholestatique. En fait la confusion

aurait été sans grande conséquence du point de vue pratique.

Par contre, il pouvait être grave de prendre pour une hépatite une obstruction de la voie biliaire principale, et de ne pas la confier au chirurgien où, à l'inverse, de faire opérer inutilement, et non sans risque, une cholostase intra-hépatique d'origine médicamenteuse.

Le mode d'installation de l'ictère avec absence de signes pré-ictériques évocateurs : épisode grippal, migraines, éruption urticarienne, arthropathies inflammatoires, etc ... n'est pas en faveur d'une étiologie virale, mais encore faut-il savoir que l'ictère viral peut s'installer insidieusement, isolément. Les résultats d'une exploration biologique précoce, faite au cours de la première ou de la deuxième semaine de l'ictère, ont encore plus d'importance. Dans l'hépatite virale il est exceptionnel, en effet, qu'à ce stade initial de l'évolution on ne puisse pas mettre en évidence une franche élévation des transaminases du sérum; dans nos observations les transaminases faites dès le début

de l'affection ont toujours été dans les limites de la normale. Or, n'oublions pas que la recherche des transaminases sériques reste l'examen nécessaire et presque suffisant au diagnostic d'hépatite virale.

Les arguments allant à l'encontre d'une étiologie lithiasique étaient nombreux : l'âge des deux sujets, l'absence d'antécédents douloureux, l'absence du tableau douloureux et du clocher thermique ayant précédé l'ictère, l'absence de grosse vésicule palpable, l'absence de calcul sur les clichés de l'abdomen sans préparation. En fait aucune preuve formelle ne nous permettait de rejeter ce diagnostic.

Aussi avons nous envisagé une laparoscopie que la première malade, psychologiquement un peu fruste, a refusée et qui n'a pas été techniquement possible chez la deuxième. En effet, cet examen nous aurait peut-être permis d'écarter le diagnostic d'obstruction de la voie biliaire principale, s'il nous avait montré un foie de couleur normale ou plus clair que normalement. Mais n'oublions pas que l'on peut observer un foie vert dans une cholostase intra-hépatique. La laparoscopie

aurait pu nous apporter des renseignements intéressants notamment en ce qui concerne l'aspect de la vésicule, bien qu'il existe encore là quelques causes d'erreur. Bref, si cet examen capital, pour des raisons diverses n'a pas été pratiqué, il n'est pas certain qu'il nous aurait donné la solution de notre problème.

Un autre examen important, la ponction biopsie du foie n'a pas été faite, d'une part, parce que cet examen qui ne doit pas être pratiqué à l'aveugle est contre indiqué dans les cholestases d'origine extra-hépatique en raison du risque de péritonite biliaire, et d'autre part parce qu'il doit être réalisé sous le contrôle de la laparoscopie, lorsque l'origine d'une cholestase est en suspens. La laparoscopie n'ayant pas été faite, nous avons donc abandonné la ponction biopsie hépatique.

En fait, bien que certains examens complémentaires n'aient pu être exécutés, la notion de traitement hormonal précédant l'ictère, l'absence de toute autre médication capable de produire, elle aussi, une cholestase intra-hépatique (Chlorpromazine, Sulfamides, Arse-

nicaux ...), la clinique et l'évolution avec régression de l'ictère en six semaines, réapparition de l'intégrité complète du foie dans les mois suivants, nous permettent de rattacher cette hépatite cholestatique à la prise de contraceptifs hormonaux.

Nous allons maintenant examiner, en faisant une revue de la littérature mondiale, les aspects cliniques, biologiques et anatomopathologiques de ces ictères, et avec les auteurs, discuter les faits d'observation et les données expérimentales recueillis durant ces dernières années, nous permettant d'envisager certaines hypothèses pathogéniques dans le processus

de ces hépatites cholestatiques dues aux contraceptifs hormonaux.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Déjà en 1963 des auteurs comme Soiva et Castren signalaient l'apparition d'ictère chez des femmes ménopausées traitées par le lyndiol et l'orgamétril. En 1964 Eisalo et coll. constataient chez sept femmes de 59 à 80 ans mises au lyndiol, la survenue d'ictère avec élévation des transaminases et augmentation de la rétention de Brome Sulfone phtaléine. Des constatations analogues furent rapportées, toujours en 1964, par Palva et Mustala chez cinq femmes ménopausées traitées par l'anovlar, par Fawcett et Pedersen chez une femme de 35 ans traitée avec le même produit, par Sotarniemi

et coll. chez une femme de 24 ans traitée avec du validan.

A cette même époque d'autres auteurs : Blaïs et coll., Gilbert et coll. soutenaient, appuyés par de nombreuses expériences cliniques, l'inexistence d'accidents hépatiques liés aux anovulatoires. Mais dans les années suivantes, nombreuses furent les observations, sans doute du fait de la large vulgarisation de la pilule dans le monde, faisant état d'altérations hépatiques évidentes. On peut ainsi noter les observations rapportées par Borglin, Fast et Roulston, Adlercreutz, Adlercreutz et Ikonen, Ikonen, Holzbach et Sanders, Larsson-Cohn, Larsson et Stenram, Eisalo et coll., Stoll et coll., Carlstrom et coll., Elliot et Hendry, Von Oldershausen et coll. ...

Les recherches sur les altérations fonctionnelles hépatiques chez des femmes en traitement avec des contraceptifs hormonaux se sont ultérieurement enrichies des ouvrages de Borell, de Lucey, de Larsson-Cohn, de Artuson et coll., de Dominguez, de Somayaji et coll. et de Patou. En France, les principaux auteurs qui se sont penchés sur ce problème sont J. Caroli et

coll., A. Vachon et coll., J.P. Dupuy et coll.

ASPECT CLINIQUE DE L'ICTERE

Voyons tout d'abord comment, dans l'ensemble, se présente le tableau clinique de toutes ces observations. Ajoutons qu'il existe de notables similitudes entre tous les cas décrits, avec pourtant quelques nuances que nous noterons au passage.

Après deux à six semaines de traitement contraceptif, la femme accuse anorexie, nausées et prurit cutané accompagné d'une sensation de malaise général. Disons tout de suite que l'un de nos ictères est apparu douze mois après le début du traitement hormonal et que certains auteurs ont rapporté eux aussi des temps

d'apparition plus tardifs, ainsi Barré Y. Guran P., Dubrujeaud J. et Dupuy J.P. dans une observation ont constaté un ictère survenu au 10 ème mois du traitement contraceptif.

Il faut noter que le prurit ne s'accompagne pas en général d'éruption urticarienne (ce qui n'est pas le cas dans l'une de nos observations)

Dans quelques cas l'ictère apparaît d'emblée, mais le plus souvent fait suite après une huitaine de jours à la symptomatologie vue précédemment. Cet ictère est le plus souvent léger ou d'intensité moyenne; avec lui persiste le prurit qui sera variable tout au long de l'évolution; évolution qui sera toujours favorable la régression de l'ictère se faisant en moyenne deux à six semaines après l'arrêt de la médication.

ASPECTS BIOLOGIQUES

Les examens de laboratoires montrent une altération des tests hépatiques d'exploration fonctionnelles différemment appréciée selon les observations. En dehors d'une élévation de la bilirubinémie avec augmentation prédominante de la bilirubine conjuguée, l'élévation du taux des phosphatases alcalines est inconstante et le plus souvent modérée; elle atteint cependant 45 unités dans une observation de Larsson-Cohn; 75 unités dans un cas décrit par Cullberg; pour notre part, si nos deux sujets ne montrent pas une forte augmentation des phosphatases alcalines, celle-ci est malgré tout indéniable.

Les tests de floculation sont habituellement négatifs dans la majorité des cas. L'élévation des transaminases est possible et dans nos deux observa-

tions les taux étaient de 140 et 270 unités au maximum pour les SGPT. Le plus souvent ce taux ne dépasse pas 4 à 500 unités mais certains auteurs citent une élévation allant jusqu'à 1100 UW pour les SGOT et 1600 UW pour les SGPT. Une augmentation de 4 g de la cholestérolémie est notée par Froelich et Standaert, mais dans la plupart des cas celle-ci reste dans les limites de la normale et il en est ainsi chez les deux femmes que nous avons observées.

L'élimination de la BSP est souvent retardée comme le montrent nos deux observations. Les autres examens de laboratoire de routine ne montrent rien d'anormal; pourtant une discrète éosinophilie de 5 à 8 % a été rapportée par Stoll et par Cullborg; il n'y avait rien de semblable chez nos deux sujets.

Des modifications des protéines sériques avec réduction des taux d'albumine, augmentation des α globulines et baisse du rapport albumine sur globuline ont été signalés récemment dans quelques cas; dans ces mêmes cas a été également rencontrée une réduction significative des valeurs de la pseudo-cholinestérase sérique.

ASPECTS ANATOMO - PATHOLOGIQUES

La ponction biopsie hépatique a souvent permis de préciser les caractères des lésions anatomiques qui sont celles d'une cholostase intra-hépatique. Comme nous l'avons déjà dit, celle-ci n'a pas pu être pratiquée chez nos deux sujets.

La plus constante des lésions anatomiques est la présence de thrombi biliaires dans un grand nombre de canalicules biliaires qui, en microscopie électronique (Larsson-Cohn et Stenram, Caroli en France) paraissent dilatés avec une altération de leurs microvillosités qui sont petites et rares. Quelques îlots inflammatoires dans les espaces portes sont également parfois constatés. Sur l'existence d'une atteinte cellulaire les auteurs se divisent : pour Larsson-Cohn, tout se limite à quelques cellules centro-lobulaires

d'aspect ballonisé, alors que Stoll constate dans deux cas, il est vrai avec des doses plus fortes chez des femmes ménopausées traitées pour cancer du sein, une nécrose des cellules centro-lobulaires. J. Caroli dans une observation constate que la lésion dominante est centro-lobulaire avec atélectasie dégénérative des travées, sans infiltrat inflammatoire, s'accompagnant d'une distension des sinus comblés par une substance hyaline, vaguement fibrillaire; la topographie de cette lésion rappelant les nécroses centro-lobulaires de l'atrophie subaiguë du foie sans toutefois la disparition des hépatocytes.

LES AUTRES ALTERATIONS HEPATIQUES EN DEHORS DE L'ICTERE

Si l'apparition d'un ictère est rare sous

contraceptif hormonal oral, des études ont montré qu'il pouvait exister des perturbations fonctionnelles hépatiques sans que la femme sous traitement contraceptif présente aucune symptomatologie clinique. Il s'agit en général de perturbations peu importantes. Certains auteurs ont noté l'augmentation des transaminases sériques. C'est ainsi que des statistiques faites sur des patientes prenant la pilule ont montré une élévation des SGPT chez 7 % des femmes et des SGOT chez 6 % d'entre elles. L'augmentation des transaminases sériques souvent n'est pas parallèle aux anomalies des autres tests fonctionnels hépatiques. On a pu constater des phénomènes analogues avec une fréquence plus élevée avec la Norethandronolone (androgénique anabolisant) avec laquelle l'élévation des transaminases se maintint quatre semaines puis revint à des taux normaux sans que la thérapeutique fut interrompue.

De nombreux auteurs ont signalé que l'administration des contraceptifs oraux détermine assez fréquemment chez des femmes normales une augmentation de la rétention de la BSP. Kleiner et coll. ont démontré

que l'administration de Norethynodrel et Mestranol détermine chez des femmes normales une altération des processus d'excrétion de la BSP, tandis que les processus de conjugaison sont normalement conservés.

Larsson-Cohn et Stenram pratiquèrent des biopsies hépatiques chez 6 femmes indemnes cliniquement et ne présentant aucune anomalie des tests fonctionnels hépatiques, traitées par des contraceptifs hormonaux depuis 2 ou 3 mois. La microscopie optique ne révéla rien d'anormal et en particulier on n'observa pas de thrombi biliaires. Chez deux patientes, la microscopie électronique montra des canalicules biliaires dilatés avec des microvillosités altérées et un magma dense dans la lumière qui était probablement de la bile. Par contre chez les six femmes des transformations un peu particulières des mitochondries furent constatées, transformations semblables à celles rencontrées chez six femmes ayant, elles, fait, soit une jaunisse à la suite d'anovulatoires ou durant une grossesse, soit un prurit gravidique. Il semble donc exister dans tous les cas un point commun au niveau de l'ultrastructure

des cellules hépatiques chez les patientes prenant des contraceptifs hormonaux, que celles-ci présentent des accidents cliniques ou non.

ANALOGIE AVEC LES ICTERES GRAVIDIQUES
RECIDIVANTS ET LE PRURITUS GRAVIDARUM

Sur une centaine d'ictères dus aux contraceptifs oraux décrits à ce jour, la moitié des cas concernait des femmes qui avaient présenté antérieurement des ictères récurrents gravidiques ou du prurit durant leurs grossesses. Sous le terme d'ictère gravidique cholostatique récidivant on entend l'ictère qui apparaît durant la grossesse, habituellement dans le troisième trimestre et qui régresse rapidement après l'accouchement et qui tend à récidiver lors des grossesses

ultérieures. Les symptômes cliniques et biologiques ressemblent étrangement à ceux des ictères dûs aux anovulatoires. Le tableau clinique, en dehors de l'ictère, est dominé (comme nous l'avons vu dans les cholestases des contraceptifs) par un prurit intense qui peut d'ailleurs exister sans l'ictère et résumer à lui seul toute la symptomatologie clinique. On lui donne alors le nom de "pruritus gravidarum".

Les autres signes de cette affection peuvent être résumés de la façon suivante : discrète hépatomégalie douloureuse; les épreuves de laboratoire et les biopsies répétées indiquent qu'il s'agit d'une cholestase intra-hépatique sans aucun phénomène nécrotique et sans infiltration de cellules inflammatoires.

L'analogie est donc frappante entre ces trois affections apparemment différentes : ictère gravidique pruritus gravidarum et ictère faisant suite à la prise de contraceptifs oraux. Nombreuses sont maintenant les observations décrites, montrant la succession d'ictère gravidique et d'ictère par contraceptif chez les mêmes femmes; les premières sont celles d'Aldercreutz et

d'Ikonon en 1964; puis celles de Boake, de Holzbach et Sanders, de Carlstrom (1965), d'Elliot et Sanders, de Larsson-Cohn, de Thulin et Nermach, de Card, de Price, de Katz, de Froelich et Standaert (1966), de Kreek (1967), de Vachon, de Delalla et Maroni (1967).

La fréquence élevée avec laquelle, chez ces femmes, on rencontre les deux types d'ictère, la présence d'une situation hormonale à certains points de vue très semblable; l'identité du cadre clinique, des examens de laboratoire et des biopsies, ne permettent pas de considérer de telles associations comme une simple coïncidence.

Actuellement les auteurs considèrent l'ictère des anovulatoires, l'ictère récidivant gravidique et le pruritus gravidarum comme l'expression seulement quantitativement différente des mêmes mécanismes pathogéniques. En effet toutes ces cholestases font suite à une imprégnation de l'organisme par des hormones féminines; qu'il s'agisse d'hormones naturelles durant la grossesse ou qu'il s'agisse d'hormones synthétiques dans le cas d'un traitement contraceptif.

Un autre facteur important est représenté par les cas familiaux; c'est ainsi que Froelich et Standaert, Swanborg, Perreau et Rouchy ont observé des ictères gravidiques chez des sœurs; Larsson-Cohn et Stenram ont rapporté l'histoire d'une famille où la mère présentait un prurit gravidique au cours de huit grossesses, deux de ses filles un ictère gravidique et une troisième un ictère après contraceptif.

Une cholostase récidivante apparue chez deux sœurs a été rapportée par Hecht, Godeau, Caroli et Chevrel; il s'agissait chez l'une d'une cholostase gravidique, chez l'autre d'un ictère cholostatique récidivant type Summerkill; dans les deux cas a été étudié l'effet biologique d'un œstro-progestatif, dans les deux cas l'administration de ces agents contraceptifs entraîna des modifications biologiques et histologiques cholostatiques, rappelant celles de la maladie initiale.

L'HORMONE EN CAUSE

Les contraceptifs hormonaux contenant deux types d'hormone dans leur composition, l'ictère engendré par ces médicaments est-il dû aux oestrogènes, aux progestatifs ou aux deux réunis ? Les auteurs ne semblaient pas d'accord au début. Adlercreutz et Ikonen décrivaient le cas d'une femme qui avait présenté un ictère cholestatique récurrent gravidique lors de plusieurs grossesses et chez laquelle l'ictère réapparaissait à l'occasion d'un traitement avec des contraceptifs à base de lynestrénol et mestranol mais n'apparaissait pas lorsque seule l'hormone progestative (lynestrénol) lui était administrée.

Eisalo et coll. notèrent l'apparition d'ictère chez un groupe de femmes ménopausées traitées avec du lynestrenol et mestranol. L'ictère se manifestait chez ces mêmes femmes à l'occasion d'un traite-

ment avec l'oestrogène (mestranol) seul, alors qu'un traitement avec le seul composé progestatif (lynestrenol) ne reproduisait pas la symptomatologie.

A. Vachon et coll. rapportent l'histoire d'une femme ayant fait un ictère par contraceptif avec ictère gravidique dans ses antécédents qui réclamant de nouveau un contraceptif lors de sa sortie d'hôpital, a été mise au chlormadinone (1/2 mg) (qui ne contient que de la progestérone) et qui ne présenta par la suite aucune manifestation hépatique.

Dans la littérature, les observations portant sur des cholestases intra-hépatiques entraînées par l'administration de produits progestatifs de synthèse même à des doses élevées sont rares.

Faut-il conclure de tout cela, que l'oestrogène est bien le seul responsable des manifestations hépatiques ?

Somayaji et coll. ont émis l'hypothèse selon laquelle l'hormone progestative pouvait être également responsable de l'ictère, du fait de sa similitude

structurale avec les dérivés C α alkylés de la testostérone. Or ces dérivés alkylés sont capables d'entraîner l'apparition d'ictère.

Kleiner et coll. ont démontré que l'administration de Norethynodrel et de Mestranol détermine chez des femmes normales une altération des processus d'excrétion de la BSP tandis que les processus de conjugaison sont normalement conservés. La constatation qu'un tel effet ne s'est pas produit lorsque l'oestradiol seule, à dose équivalente, a été administrée conduit les auteurs à penser que c'est l'hormone progestative qui entraîne de telles altérations.

Hsia et coll. et Jones ont en fait démontré que les composés progestatifs inhibent "in vitro" l'activité glycuronyl transférase hépatique, interférant ainsi sur les processus de conjugaison.

Comme nous le voyons le problème n'est pas simple et se complique encore du fait que les progestatifs de synthèse utilisés dans les préparations commerciales peuvent être transformés "in vivo" en oes-

trogènes phéncliques; ce dont n'avait pas tenu compte Somayaji dans son hypothèse. Quant aux démonstrations de Kleiner et coll. et de Hsia et Jones, elles ne prouvent pas d'une façon irrécusable que les progestatifs sont les seuls en cause dans la production d'ictères cholostatiques.

Plus récemment Kappas et son école ont démontré que les oestrogènes tant naturelles que synthétiques déterminent chez l'animal d'expérience des altérations des processus d'excrétion de la BSP. Des résultats analogues ont été obtenus chez des femmes examinées après l'administration d'oestradiol et de son principal métabolite l'oestriol. Utilisant la méthode d'infusion continue réalisée par Wheeler et coll. il a été démontré que durant l'administration des oestrogènes on vérifie une réduction spectaculaire de la clearance maximum de la BSP.

Gallagher et coll. ont enfin observé que les substances avec cycle phénolique, oestrogènes inclus, altèrent l'excrétion de la BSP conjuguée, tandis qu'au contraire les trois composants, progestérone, testos-

térone et cortisone n'interfèrent pas dans de tels mécanismes.

Les données dont on dispose actuellement, même si elles ne sont pas concluantes, tendent à prouver que si les deux hormones contenues dans les contraceptifs sont toutes deux potentiellement en mesure d'entraîner chez quelques sujets l'apparition d'ictère, l'oestrogène est le principal responsable de l'altération des fonctions d'excrétion biliaire. On pense actuellement que les progestatifs auraient une action sur certains muscles lisses : au niveau des voies biliaires, ils pourraient entraîner une atonie capable de majorer les perturbations hépatiques déterminées par les oestrogènes.

DISCUSSION PATHOGENIQUE DE CES ICTERES

Nous avons déjà parlé dans le chapitre précédent des perturbations engendrées par les contraceptifs et plus particulièrement par les oestrogènes qu'ils contiennent. Il a été démontré que c'est au niveau des processus d'excrétion de la bile que se situaient les troubles hépatiques. En effet, de nombreux auteurs ont signalé que l'administration de contraceptifs oraux détermine, avec une fréquence élevée, chez des femmes normales une diminution de la BSP. Le fait que chez les sujets traités avec les contraceptifs oraux on trouve un taux d'emmagasinement normal de la BSP fait présumer que la captation hépatique de la BSP n'est pas le facteur limitant dans son transport du sang à la bile. De plus il faut considérer que dans ces cas la BSP reste dans le plasma principalement sous sa forme conjuguée et il est pour cela improbable que la

réduction de la clearance soit attribuée à une diminution de l'activité enzymatique hépatique préposée à sa conjugaison. La lésion serait donc située au niveau de l'excrétion, c'est ce qu'à démontré Kappas, sur des animaux d'expérience, ensuite vérifié sur des femmes par la méthode d'infusion continue de Wheeler.

Les oestrogènes donc diminuent très électivement le pouvoir que possède la cellule hépatique d'excréter certaines substances dans les canalicules biliaires, alors que les mécanismes de captation et de conjugaison ne semblent subir aucune modification. Les oestrogènes sont eux-mêmes excrétés dans les voies biliaires et l'on peut supposer qu'ils diminuent ce pouvoir par un effet compétitif sur les autres substances qui doivent emprunter la même voie métabolique. Ce pouvoir d'excrétion subit d'importantes variations d'un sujet à l'autre comme le montre l'utilisation de la BSP. L'excrétion de ce colorant est en effet modifiée de façon variable par les oestrogènes : chez 15 % des sujets aucune modification n'est observée; par contre, chez 85 % des sujets, on note une diminution du pouvoir

excréteur maximum mesuré par la technique de Wheeler. Chez 50 % des sujets, les oestrogènes paraissent provoquer une diminution de la BSP mesurée par les tests standards. Par contre très exceptionnellement peut se voir une rétention de la bilirubine conjuguée avec prurit et ictère. Comment expliquer ce phénomène ?

Essayons de faire le point sur tout ce que nous avons jusqu'ici constaté. L'hépatite cholestatique due à la pilule; envisagée dans ce travail, est comme nous l'avons dit une affection rare survenant avec une certaine prédilection dans les pays scandinaves. C'est d'ailleurs dans ces mêmes pays que sont le plus fréquemment observés les ictères gravidiques récidivants. Maintenant l'étiologie commune de ces deux affections ne semble plus faire de doute. Il s'agit bien d'une altération hépatique engendrée par les deux hormones féminines dont l'une l'oestrogène et ses dérivés, semble jouer le plus grand rôle et dont l'action se situe au niveau de l'excrétion biliaire.

Pourquoi, seules, quelques rares femmes font-elles un ictère ?

S'agit-il d'un processus allergique comme certains auteurs ont pu le penser ? Dans quelques cas a été retrouvée une éosinophilie sanguine, mais la clinique, les examens de laboratoire avec en particulier négativité des tests cutanés (recherchés par exemple par De Lalla et Moroni chez plusieurs femmes ictériques), la rareté des infiltrats inflammatoires à la biopsie hépatique, ne plaident pas en faveur de cette hypothèse.

On a de même pensé à l'hépto-toxicité des associations oestro-progestatives, mais si certains auteurs ont pu constater l'augmentation des transaminases sériques et une diminution de la BSP, d'autres ont observé des épreuves fonctionnelles hépatiques dans les limites de la normale durant la thérapeutique anticonceptionnelle. On a essayé d'expliquer la non concordance de ces données de façons diverses. Il a surtout été objecté que les défenseurs de cette théorie comme Eisalo, ont examiné exclusivement des patientes durant le premier cycle du traitement ou ont limité leurs statistiques chez des femmes ménopausées.

Actuellement l'apparition de l'ictère et des autres symptômes envisagés, après traitement oestro-progestatif, pourrait être rapportée à divers mécanismes. On sait que les oestrogènes interviennent au moment de l'excrétion biliaire; il pourrait s'agir d'une sensibilité anormale du mécanisme bilio-excréteur hépatique vis à vis de ces oestrogènes ou éventuellement des produits d'un métabolisme anormal, de ces mêmes hormones. On peut aussi songer à l'action inhibitrice directe de telles hormones sur les systèmes enzymatiques de l'hépatocyte, liés à la fonction bilio-excrétive; ou bien on peut encore envisager une carence des facteurs cellulaires d'adaptation qui empêcherait de se réaliser les augmentations opportunes de l'activité des systèmes enzymatiques détoxiquants.

On ne peut enfin exclure, l'interférence sur chacun des moments précités, des facteurs génétiques individuels; à ce propos le relevé d'une certaine incidence familiale est suggestive tant pour l'ictère cholestatique se rapportant à la grossesse que pour l'ictère des contraceptifs oraux. En effet un déficit en-

zymatique génétique, par exemple, entraînerait une susceptibilité particulière de la cellule hépatique chez certains individus vis à vis des oestroprogestatifs avec pour corollaire, gêne à l'excrétion biliaire par un des mécanisme vus plus haut; c'est-à-dire sensibilité anormale du mécanisme bilio-excréteur, action inhibitrice sur les systèmes enzymatiques de l'hépatocyte, carence des facteurs cellulaires d'adaptation. En même temps serait expliqué la possibilité de transmission héréditaire et par là même le facteur racial.

Pourtant, si cette dernière hypothèse paraît très vraisemblable et particulièrement satisfaisante, elle demande quelques éclaircissements supplémentaires. En effet, dans nos deux observations, les deux femmes n'avaient présenté ni prurit, ni ictère durant leurs grossesses antérieures. Comment alors expliquer que ces deux sujets, porteurs d'un déficit enzymatique gênant l'excrétion biliaire, font un ictère sous contraceptif oral et n'en font pas durant leur grossesse, alors que les taux d'hormones féminines sont beaucoup plus importants lors de la gestation que lors d'un

traitement anticonceptionnel ? On peut répondre à cette objection de la façon suivante : les oestrogènes employés dans les produits bloquant l'ovulation sont des oestrogènes de synthèse dont le métabolisme est peut-être différent chez chaque individu et dans nos deux cas la susceptibilité se fait vis à vis des hormones synthétiques et non vis à vis des hormones naturelles. Chez d'autres sujets, la susceptibilité vis à vis des oestro-progestatifs, pourra se faire aussi bien pour les hormones synthétiques que pour les hormones naturelles, entraînant alors chez une même femme des ictères gravidiques et des ictères sous contraceptifs. En fait tout cela n'est qu'une hypothèse et mériterait bien entendu, d'être confirmé un jour.

C O N C L U S I O N

Nous avons décrit deux cas de cholostases intra-hépatiques avec ictère, occasionnés par les contraceptifs hormonaux, chez deux jeunes femmes utilisant des spécialités différentes mais contenant, à dose équivalente, les mêmes corps chimiques : lynestrénol 2,5 mg et mestranol 0,075 mg.

A la lumière de ces deux observations nous avons essayé de dégager l'aspect assez bien stéréotypé de ces ictères tant pour la clinique que pour la biologie et nous avons pu constater les similitudes entre nos deux cas personnels et les observations

décrites depuis quelques années.

Rappelons que ces accidents sont très rares, eu égard à la large utilisation des agents contraceptifs dans le monde, et qu'ils régressent rapidement sans séquelle après l'arrêt de la médication.

D'autre part, l'étude de la littérature mondiale suggère la corrélation qui existe entre les hépatites dues à la pilule et les ictères gravidiques, corrélation qui permet pratiquement d'affirmer une étiologie commune de ces affections. Quant aux mécanismes intimes de ces troubles hépatiques il est difficile de choisir entre les diverses hypothèses qui ont été émises. Notamment on pense qu'ils pourraient être liés à un déficit enzymatique, peut-être d'origine génétique qui viendrait perturber l'excrétion biliaire.

Du point de vue pratique, outre les précautions et la surveillance d'usage qui s'imposent dans toute prescription d'ostro-progestatifs pour éviter les accidents qui n'ont pas fait l'objet de

ce travail; il est recommandé de ne pas prescrire ces médicaments chez les femmes ayant présenté dans leurs antécédents des ictères ou du prurit gravidique. Une hépatite virale guérie, sans séquelle, n'est peut-être pas une contre indication formelle dans l'emploi ultérieur des contraceptifs oraux, mais il est pour le moins indispensable de surveiller étroitement les patientes présentant des troubles hépatiques chroniques congénitaux ou acquis.

Vu : le Président :

Monsieur le Professeur A. CORNET

Vu : Monsieur le Recteur
d'Académie

Vu : Monsieur le Doyen :
Professeur Milliez

B I B L I O G R A P H I E

- Intra hépatie cholestatic jaundice of pregnancy followed by enovid - induced cholestatic jaundice - Report of a case.
W.C. BOAKE et Coll.
Ann. Int. Med. 1965, 63, 302
- Cholestatic jaundice complicating pregnancy recurrence after norethynodrel with ethinyl oestradiol (Enovid)
A. ELLIOTT et Coll.
Can. Med. Ass. J. 1965, 92, 344
- Idiopathic cholestasis of pregnancy - The response to challenge with the synthetic estrogen, ethinyl estradiol
M.J. KREEL et Coll.
New. Engl. J. Med. 1967, 227, 1391
- Intra hepatic cholestasis with jaundice after taking contraceptive steroids.
H.F. Von OLDERHAUSEN et Coll.
Germ. Med. Monthly 1966, II, 24
- Les Ictères des contraceptifs oraux (étude du foie en microscopie électronique)
J. CAROLI et Coll.
Rev. Med. Chir. Mal. Foie 1968, 4, 43
- Cholestasis induced by the administration of norethandrolone
F. SCHAFFNER
Amer. J. Med. février 1959, 26, 249-54
- Ikterus bei intrahepatischer cholestase nach gaben von antikonzeptionellen steroiden.
H.F. Von OLDERSHAUSEN
Dt. Med. Wschr 1965, 90, 1290

- Ictericia benigna del embarazo (Colostasis intra hepatica del embarazo)
J.M. ORELLANA - ALCADÉ et Coll.
Rev. Med. Chile. 1961, 89, 676
- Les hépatites médicamenteuses. I-considérations générales. II -Etude analytique des médicaments responsables
P. BERTHELOT et Coll.
Rev. Franc. Et. Clin. Biol. Janvier 1965, 10 n°1, 39-45
Février 1965, 10 n°2, 140-179
- Les hépatites cholestatiques par dérivés androgéniques
H. CACHIN
Acta Gastro enterol. Belg. Avril 1966, 29 n° 4, 379-392
- Sept cas d'ictères chez des femmes absorbant un contraceptif oral.
K.E. THERLIN et Coll.
British Med. J. 5 mars 1966, 5487, 584-586
- De l'ictère de la grossesse à l'ictère de la pilule
A. VACHON et Coll.
Médecine interne novembre 1969, 4, 781-795
- Hepatic effects of oral contraceptives
R.K. OCKNER et C.S. DAVIDSON
Drug. Induced Disease 1968, 3, 229
livre n° 1113
- Complications hépatiques des contraceptifs oraux
P. CAPELLE
Encyclopédie Med. Chir. (Thérapeutique) Juin 1968, 39, 25.230 C 10
- Functional and morphological liver changes in women taking oral contraceptives. A clinical and ultra structural study with special reference to the occurrence of cholestasis
E. PIHL et Coll.
Acta Chir. Scand. 1968, 134, 639.50

- A propos of biological and histological anomalies of the liver associated with oral contraceptives. Note on the behaviour of biliary salts, BSP and idocyanine green.
J. CAROLI et Coll.
Path. biol. (Paris) Novembre 1968, 16, 935-42
- Cholestatic jaundice following ovulation inhibitors
H. KAESS et Coll.
Geburtsh Frauenheilk mars 1969, 29, 213-8
- Jaundice in intrahepatic cholestasis after ovulation inhibitors.
H. PIESBERGEN
Med. Welt. 17 Février 1968, 9, 451-3
- Hepatic pathology caused by oral contraceptives
A. REZZONICO
Minerva Med. 13 Janvier 1969, 60 (150 Réf.) 70-9
- Jaundice caused by antioviulatory drugs : presentation of 2 personal cases and review of the literature.
F. de LALLA et Coll.
Policlínico (Prat) 30 Septembre 1968, 75, 1289-97
- Medicamentous jaundice with intrahepatic cholestasis following administration of ovulation inhibitors
M. GURAKAR et Coll.
Deutsh Z. Vordan Stoffwechselkr. Décembre 1967, 27, 209-10
- Liver ultrastructure and function in ictéric and non-ictéric women using oral contraceptive agents.
LARSSON-COHN et Coll.
- The effect of oral contraceptives on the liver
F. SCHAFFNER
Jour. Amer. Med. Assoc. 28 Novembre 1966, 198 (32 Ref.) 1019-21
- Jaundice and oral contraceptive drugs
C. LUCEY
Lancet 14 Janvier 1967, I, 106

- Jaundice and oral contraceptive drugs

J.M. ORELLANA - ALCALDE et Coll.

Lancet 10 Décembre 1966, 2, 1279-80

- Hépatite effects of oral contraceptives

R.K. OCKNER et Coll.

New Eng. J. Med 9 Février 1967, 276, 331-4

- Intrahépatite cholestasis with jaundice after taking contraceptive steroids.

H.F. OLDERSHAUSEN et Coll.

German Med. Monthly Janvier 1966, II, 24-8

- Oral contraceptives and liver damage

B.A. STOLL et Coll.

Brit. Med. J. 13 Mars 1965, 5436, 723

- Oral contraception and liver damage

Brit. Med. J. 14 Novembre 1964, 5419, 1264-5

- Jaundice during treatment with oral contraceptive agents : report of two cases

U. LARSSON-COHN et Coll.

Journ. Amer. Med. Assoc. 9 Aout 1965, 193, 422-6

- Icterus in intrahepatic cholestasis following the administration of contraceptive steroids

H.F. Von OLDERSHAUSEN et Coll.

Deutsch Med. Wschr. 16 Juillet 1965, 90, 1290-4

- Hépatite cholostatique bénigne et progestatifs

BARRE Y., GURAN P., DUBRUJEAUD J. et DUPUY J.P.

Bulletin médical

- Hépatites cholostatiques médicamenteuses

CAROLI et OPOLON

Revue du Praticien T. XVIII N° 15.21 Mai 1968

- Hépatites médicamenteuses

Encyclopédie Médico-chirurgicale FOI - (1) 015 B 50

